
A importância da dosagem de Adenosina Deaminase (ADA)

**Fabiana Mahylowski RINALDI, Marilena OSHIRO,
Karen MIGUITA**

*Núcleo de Hematologia e Bioquímica, Centro de Patologia,
Instituto Adolfo Lutz*

A adenosina deaminase (ADA, Adenosina aminohidrolase, EC 3.5.4.4) é um nucleosídeo pertencente a um grupo de enzimas que atuam no metabolismo das purinas e que catalisa a conversão da adenosina à inosina e do 2-desoxiadenosina em 2-desoxinosina. A ADA está presente em todos os tecidos humanos, principalmente no citoplasma e na membrana celular. Altos níveis da enzima são encontrados nos órgãos linfoides, daí sua principal função na proliferação e na diferenciação de linfócitos e na maturação dos monócitos. No homem, a ADA pode estar presente como duas isoenzimas, a ADA1 (tissular) e a ADA2 (sérica). Essa última está em maior quantidade no organismo e é a única presente nos monócitos e nos macrófagos, o que leva à hipótese de que altos níveis de ADA2 podem ser reflexos de sua liberação pelo sistema monocítico-macrofágico nas doenças causadas por organismos intracelulares¹.

Considerando-se que a enzima é liberada pelos linfócitos e pelos macrófagos, é esperado um aumento de sua atividade nas doenças infecciosas ou que envolvam resposta imunológica mediadas por células. Assim, poderemos destacar a dosagem

de ADA na tuberculose, na leishmaniose, no lúpus, na artrite reumatoide, no HIV e no HTLV, na febre tifoide e em doenças de outras etiologias¹.

A deficiência de ADA pode ter caráter autossômico recessivo, causando a Síndrome da Imunodeficiência Severa Combinada (SIDSC), em que a deficiência congênita de ADA é responsável por um terço deste tipo de doença. Os pacientes têm disfunção na diferenciação de linfócitos, levando a um desenvolvimento anormal de linhagens linfocíticas, como os B e NK, causando muitas vezes complicações por micro-organismos oportunistas².

Na tuberculose, cujo agente causador é o bacilo álcool-ácido-resistente *Mycobacterium tuberculosis*, a baciloscopia, um dos principais exames utilizados para o diagnóstico da doença, possui baixa sensibilidade e o crescimento em cultura é demorado, comprometendo o início do tratamento¹. As formas extrapulmonares da doença também requerem métodos invasivos para coleta de material, como a biópsia de pleura e nem sempre o granuloma pode ser encontrado, necessitando de diagnósticos mais precoces, baixo custo e de boa sensibilidade para o tratamento da doença. As limitações desses

métodos diagnósticos têm levado à pesquisa de técnicas com maior rentabilidade, maior rapidez e precisão e menos invasivos. A dosagem de ADA mostrou-se, em diferentes estudos, útil para auxiliar no diagnóstico da doença, sendo que a técnica apresentou de 90 a 100% de sensibilidade e de 89 a 100 % de especificidade, utilizando-se valor de corte de 40 U/l, como recomendado pelo Consenso Brasileiro de Tuberculose^{1,3}. Apesar de ainda não existir um *kit* confiável para a dosagem da enzima, a técnica é de fácil execução, podendo ser utilizada junto aos exames de rotina para a investigação de tuberculose, principalmente em áreas de alta prevalência da doença¹.

A existência de uma relação entre a atividade da ADA e a resposta imune mediada por células, levou alguns pesquisadores a estudarem a atividade da enzima na leishmaniose. Em um estudo comparando a atividade dessa enzima entre os pacientes com a forma cutânea e indivíduos saudáveis, encontrou-se um aumento significativo da ADA no soro e em linfócitos desses pacientes, sugerindo que o aumento poderia ser devido à atividade fagocítica aumentada dos macrófagos. O resultado também foi observado na forma visceral e em outras doenças como a lepra e malária⁴.

Na febre tifoide, um estudo realizado com 30 pacientes com idades entre 15 e 40 anos e 10 indivíduos sadios, em que os pacientes foram divididos em dois grupos: com complicações (n = 20) e sem complicações (n = 10), dosou-se a ADA, semanalmente, desde a admissão no hospital até a recuperação deles. Os resultados mostraram uma atividade da enzima significativamente maior no grupo de pacientes sem complicações, enquanto que, no outro grupo, a atividade da enzima estava diminuída. Os autores concluíram que a baixa atividade da enzima indica a probabilidade de um curso mais prolongado e de maior gravidade da febre tifoide. Conclui-se que o aumento da atividade da ADA no soro dos pacientes com febre tifoide indica uma atividade contra a

Salmonella typhi e que a diminuição da atividade da enzima no soro dos pacientes que apresentaram complicações durante o curso da doença, reflete uma resposta imune deprimida⁵. Esses dados sugerem que a determinação da ADA pode ser útil tanto no diagnóstico da febre tifoide quanto na avaliação da gravidade da doença.

Existem na literatura relatos de que os níveis de ADA no soro de pacientes com HTLV-1 e HIV-1 estão aumentados. Alguns autores tentaram correlacionar os níveis elevados de ADA1 e/ou ADA2 no soro com as características clínicas das doenças causadas pelos retrovírus (ATL, mielopatia associada ao HTLV-1 e pacientes com AIDS). A atividade das ADA1 e ADA2 nos indivíduos saudáveis portadores de HTLV-1 e pacientes com mielopatia (HAM) e ATL foi significativamente maior quando comparado com a atividade nos controles. Além disso, observou-se que a atividade da ADA1 é aumentada especialmente nos pacientes com linfoma de células T⁶.

A atividade da ADA também tem sido estudada nas leucemias. Foi encontrada aumento dessa atividade nas leucemias linfoblástica aguda e mieloide crônica na fase blástica, o que tem levado à conclusão que a dosagem da ADA pode ser útil no diagnóstico das leucemias agudas e também para auxiliar na detecção precoce de crises blásticas na leucemia mieloide crônica⁷.

Sabendo-se que os monócitos e os macrófagos desempenham um papel importante na resposta imune, dosou-se a ADA nos monócitos durante sua maturação à macrófagos. A atividade da ADA aumentou de duas a nove vezes durante os estágios de transição celular. Foi demonstrado que os macrófagos são uma grande fonte de ADA2, o que leva a hipótese de que eles podem ser responsáveis pelo aumento dessa enzima no soro ou no líquido pleural. Posteriormente, concluiu-se que a anormalidade nas imunidades celular e humoral de pacientes com deficiência de ADA poderia ser, em parte, devido a uma disfunção dos macrófagos⁸.

Conclui-se que a dosagem de adenosina deaminase pode ser importante para auxiliar no diagnóstico de algumas doenças em que essa pode estar aumentada ou diminuída, desde que haja relação da enzima com a etiologia da doença. De qualquer modo, os diagnósticos atuais, colocados na rotina, deverão ser realizados, pois muitos são bem específicos, usando-se a ADA como coadjuvante nessa procura.

REFERÊNCIAS

1. Neves DD, Silva CT, Preza PCA, Morisson P. Dosagem da atividade da adenosina desaminase (ADA). *Pulmão*. 2004;13(3):182-89.
2. Hirschhorn R, Roegner V, Jenkins T, Seaman C, Piomelli S, Borkowsky W. Erythrocyte adenosine deaminase deficiency without immunodeficiency. Evidence for an unstable mutant enzyme. *J Clin Invest*. 1979; Oct;64(4):1130-9.
3. Morisson P, Neves DD. Evaluation of adenosine deaminase in the diagnosis of pleural tuberculosis: a Brazilian meta-analysis. *J Bras Pneumol*. 2008; Apr;34(4):217-24.
4. Tripathi K, Kumar R, Bharti K, Kumar P, Shrivastav R, Sundar S, Pai K. Adenosine deaminase activity in sera of patients with visceral leishmaniasis in India. *Clin Chim Acta*. 2008; Feb;388(1-2):135-8. Epub 2007 Oct 30.
5. Khosla SN, Kumar D, Singh V. Lymphocytic adenosine deaminase activity in typhoid fevers. *Postgrad Med J*. 1992; Apr;68(798):268-71.
6. Tsuboi I, Sagawa K, Shichijo S, Yokoyama MM, Ou DW, Wiederhold MD. Adenosine deaminase isoenzyme levels in patients with human T-cell lymphotropic virus type 1 and human immunodeficiency virus type 1 infections. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1995; Sep;2(5):626-30.
7. Smyth JF, Harrap KR. Adenosine deaminase activity in leukaemia. *Br J Cancer*. 1975; May;31(5):544-9.
8. Fischer D, Van der Weyden MB, Snyderman R, Kelley WN. A role for adenosine deaminase in human monocyte maturation. *J Clin Invest*. 1976; Aug;58(2):399-407.